



REC'D 23-FEB-2004

WIPO

PCT

별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

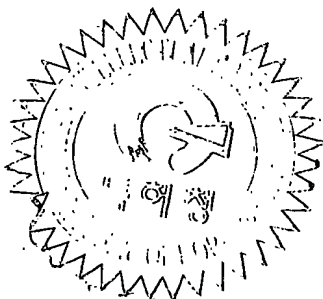
출원번호 : 10-2003-0004521
Application Number

출원년월일 : 2003년 01월 23일
Date of Application JAN 23, 2003

출원인 : 주식회사 태평양
Applicant(s) AMOREPACIFIC CORPORATION

PRIORITY DOCUMENT

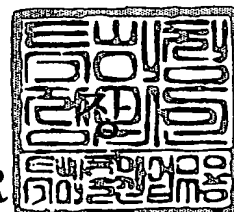
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



2004 년 01 월 19 일

특 허 청

COMMISSIONER



【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0001
【제출일자】	2003.01.23
【국제특허분류】	A61K
【발명의 명칭】	서방성 제제 및 그의 제조방법
【발명의 영문명칭】	Sustained-release preparations and method for producing the same
【출원인】	
【명칭】	주식회사 태평양
【출원인코드】	1-1998-003983-5
【대리인】	
【성명】	서종완
【대리인코드】	9-1998-000283-8
【포괄위임등록번호】	2000-047077-9
【발명자】	
【성명의 국문표기】	박진우
【성명의 영문표기】	PARK, Jin Woo
【주민등록번호】	730930-1067011
【우편번호】	157-200
【주소】	서울특별시 강서구 가양동 1475 강변아파트 303-901
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	배준호
【성명의 영문표기】	BAE, Joon Ho
【주민등록번호】	720105-1057021
【우편번호】	156-761
【주소】	서울특별시 동작구 대방동 대림아파트 106-1801
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	김정주
【성명의 영문표기】	KIM, Jung Ju

【주민등록번호】 630103-1462727
【우편번호】 449-759
【주소】 경기도 용인시 수지읍 풍덕천1동 703 동보아파트 102동 601호
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인
서종완 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 5 면 5,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 34,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】**【요약】**

본 발명은 이중 과립법을 통해 제조되는 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 서방성 제제는 약물을 12시간 이상 지속적으로 방출하여 장시간 약물의 유효혈중 농도를 유지시킬 수 있을 뿐 아니라, 공정상의 편이성으로 인하여 용이하게 생산할 수 있다.

【대표도】

도 1

【색인어】

서방성 제제, 용융과립, 습식과립, 이중과립

【명세서】

【발명의 명칭】

서방성 제제 및 그의 제조방법{Sustained-release preparations and method for producing the same}

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실시예 3 (■), 실시예 6 (●), 실시예 13 (▲), 실시예 15 (□) 및 비교예 2 (◆)에서 제조된 서방성 제제의 용출실험결과를 나타낸 것이다.

【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <2> 본 발명은 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <3> 서방성 제제는 복용 즉시 약리적인 효과가 얻어지는 속방성 제제와는 달리, 상기 효과가 장시간에 걸쳐 얻어지는 제제이다. 특히, 서방성 진통제는 수술 후 또는 암 환자와 같이 중등도 이상의 진통을 느끼거나 잠을 이룰 수 없을 정도로 편두통을 겪는 환자들이 취침도중 약물을 복용해야 하는 불편함을 해소시킬 수 있다. 최근에는 통증에 대한 임상적 이해의 증진으로 여러 만성 질병에 대해 진통제가 사용되고 있으며, 통증에 대한 예방차원 또는 수술 후 원외 환자에 대한 편의성을 제공하기 위해 서방형 진통제의 사용이 증대되고 있다.
- <4> 일반적으로 약물의 위장관내에서의 용해 및 흡수에 다른 제약이 없는 경우, 혈중 약물 농도의 제어는 제제로부터의 약물 방출의 제어를 통한 약물 흡수의 지연을 통해 이루어진다. 즉, 물에 대한 용해도가 큰 약물의 경우에는 약물을 함유한 펠렛을 방출 지연층으로 코팅하거나, 소수성

물질과 혼합하여 매트릭스 정제를 제조함으로써 제형 내에서 용해된 약물의 확산을 조절하여 서방성을 부여하게 된다. 전형적인 서방성 제제는 코팅된 펠렛, 코팅된 정제와 캡슐을 포함하며, 이러한 제제를 통한 약물의 방출은 코팅층의 선택적 파괴나 내부 매트릭스의 팽윤 등과 같은 특별한 성질에 의한다.

- <5> 단순한 매트릭스 정제에 있어서, 물에 대한 용해도가 높은 약물을 적용하는 경우에는 상대적으로 많은 양의 소수성 방출지연 첨가제가 필요하며, 정제의 크기 역시 그에 비례하여 증가한다는 문제점이 있다. 따라서, 최근에는 고체 분산법을 활용하여 분자수준으로 약물의 표면성질을 개질하려는 연구들이 시도되고 있다. 고체 분산법에 의한 입자는 용융성 첨가제와 약물의 혼합물에 열을 가하거나, 두 물질을 동시에 용해시킬 수 있는 용매를 사용하여 제조된다. 즉, 난용성 약물의 경우에는 폴리에틸렌글리콜이나 폴리비닐알코올 등의 친수성 첨가제를 사용함으로써 약물의 젖음성 향상을 통해 용해도를 증가시켜 생체이용율을 높이는 반면, 수용성 약물의 경우에는 소수성 첨가제를 사용함으로써 약물의 젖음성을 저하시켜 서방성을 부여하게 된다. 이와 같은 고체 분산법은 분자수준으로 약물의 표면성질이 개질되기 때문에, 최소량의 첨가제를 사용하여 최대한의 효과를 얻을 수 있으며, 특히 제조방법이 단순하여 실제 생산이 용이하다는 장점이 있다.

- <6> 고체 분산법을 활용한 제조공정으로서 용융압출법 (melt-extrusion)과 용융과립법 (melt-granulation)이 있으며, 이중 용융과립법은 서방화 제제의 제조 기술

로서 알려져 왔다. 용융과립법은 약물, 한 가지 이상의 결합제, 첨가제의 혼합물에 물리적 작용을 가해서 약물입자의 표면에 결합제의 용융물이 부착되도록 하여 과립을 형성하는 방법이다. 이를 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 약물, 한 가지 이상의 결합제, 첨가제를 물리적으로 혼합하고, 결합제 또는 첨가제가 용융될 때까지 에너지를 가한다. 그 후 이를 냉각시켜 고체 덩어리를 제조하고, 이를 분쇄하여 원하는 크기의 펠렛을 제조한 후, 캡슐에 충전하거나 첨가제와 혼합한 후 타정 과정을 거쳐 서방성 제제를 제조한다. 상기 기술을 이용한 트라마돌을 포함한 서방성 제제의 제조방법은 이미 USP 5,591,452에 제시된 바 있다. 한편, 용융압출법은 용융과립법과 제조원리는 유사하나 용융, 압출, 냉각, 분쇄의 공정이 연속공정으로 이루어진다는 점에 차이가 있다. 상기 기술을 이용한 약물을 포함하는 서방성 펠렛의 제조방법은 WO 93/15753에 제시되어 있다.

<7> 현재까지 개발된 1일 1회 혹은 2회 복용을 목적으로 하는 서방성 진통제의 제형은 크게 소수성 물질을 이용한 매트릭스 정제와 방출 지연층으로 코팅된 펠렛으로 구분된다. USP 5,849,240, USP 5,891,471, USP 6,162,467, USP 5,965,163에는 용융과립법에 의해 서방성 과립을 제조한 후, 이를 정제나 캡슐의 형태로 제조하는 방법이 제시되어 있다. 또한, USP 6,261,599, USP 6,290,990, USP 6,335,033에는 용융압출법에 의해 서방성 펠렛을 제조한 후, 이를 정제의 형태로 제조하는 방법이 제시되어 있다. 한편, USP 6,254,887, USP 6,306,438에는 용융과립법 및 용융압출법 이외의 서방성 펠렛을 제조하는 방법이 제시되어 있다. 즉, 불활성 비드에 약물층을 코팅하고 이후 연속적으로 서방성 코팅층을 형성하거나, 왁스류의 결합제를 사용하여 매트릭스 펠렛을 제조한 후 서방성 코팅층을 형성하는 방법, 소수성 고분자의 용융물에 약물을 분산한 뒤 분사하여 펠렛을 제조하는 방법, 소수성 고분자와 약물의 매트릭스 과립에 용융된 왁스류로 코팅하는 방법이 기재되어 있다.

☞ 상기 제조방법에 따르면, 분자 수준으로 약물의 표면을 소수성 물질로 둘러쌀 수 있기 때문에 소량의 소수성 첨가제만으로도 효과적인 방출지연 작용을 유도할 수 있으며, 제조 방법이 단순하다는 장점을 가지고 있다. 그러나, 용융과립법과 용융압출법에 사용되는 소수성 첨가제의 대부분은 왁스류의 성질을 가지고 있기 때문에, 용융 후 냉각하여 제조된 입자의 표면은 다른 표면으로의 부착성을 지니게 된다. 따라서, 정제의 타정시 호퍼에서의 입자의 흐름성이 저하되고, 편치나 다이로의 심한 표면부착현상, 타정기로부터의 정제 제거시 저항감 증대 등이 발생하여 실제 생산에 있어서는 문제가 된다. 이러한 표면부착성은 활택제를 첨가함으로써 어느정도 차폐할 수 있으나, 그 차폐력에는 한계가 있기 때문에 소수성 첨가제의 사용량이 제한된다. 활택제는 과립 중량의 0.1%에서 최대 5% 정도로 사용되는 것이 일반적이다. 활택제를 과다하게 사용하는 경우에는 방출속도의 지연 및 정제 제조시의 부서짐 (capping)과 층상분리 (laminating)현상이 발생하는 반면, 부족하게 사용하는 경우에는 치핑 (chipping) 및 피킹 (picking) 등의 현상이 발생된다.

☞ USP 5,955,104, USP 5,968,551, USP 6,159,501, USP 6,143,322, PCT/EP1997/03934에는 다수 단위 제형의 서방성 제제로서 불활성의 비드위에 약물층을 코팅하고 그 위에 다시 알킬 셀룰로오스와 아크릴계 고분자로 구성된 코팅층을 형성하여 서방성 펠렛을 제조하는 방법이 제시되어 있다. 제조된 펠렛은 이후 캡슐에 충전되며, 아편계 진통제의 유효혈중농도가 24시간 지속됨을 관찰하였다. 특히, USP 6,159,501에서는 속방성의 코팅되지 않은 펠렛과 서방성 펠렛을 혼합하여 하나의 캡슐에 충전함으로써 방출속도를 조절하는 것이 제시되어 있다. 한편, USP 6,103,261, USP 6,249,195에서는 24시간 이상의 진통효과를 얻기 위해 겔, 알킬셀룰로오스, 아크릴 레진 및 약물로 구성된 매트릭스 펠렛을 아크릴계 고분자 및 에틸셀룰로오스로 코팅하여 서방성 펠렛을 제조하는 방법이 제시되어 있다. 그러나 이 경우에는 2회 이상의 코팅과 추후

약물의 방출 및 함량을 조절하기 위한 입자들의 배합 절차를 필요로 한다는 번거로움이 있으며, 다량의 함량이 요구되는 제제에 대해서는 총 입자의 부피가 커질 뿐 아니라, 약물방출 면적의 증가로 인하여 압축된 형태의 정제보다 서방성이 저하된다는 문제점이 있다.

【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

- <10> 본 발명은 상기 종래기술의 문제점을 해결하기 위해 고안된 것으로서, 서방성을 부여하기 위한 소수성 물질의 첨가량을 최소화하고, 정제의 제조과정 중에 발생하는 과립의 표면부착현상을 제거하여 정제의 제조가 용이하도록 하는데 그 목적이 있다.

【발명의 구성 및 작용】

- <11> 본 발명은 서방성 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.
- <12> 즉, 본 발명은 약물을 소수성 방출지연 첨가제를 사용하여 용융과립법에 의해 1차 과립화 시키고, 얻어진 과립을 소수성 습식과립화 물질로 습식과립법에 의해 2차 과립화 하여 얻은 이중과립을 이용하여 제조됨을 특징으로 하는 서방성 제제에 관한 것이다.
- <13> 상기 서방성 제제는 약물이 0.5 내지 80중량%, 소수성 방출지연 첨가제가 10 내지 65중량%, 소수성 습식과립화 물질이 1 내지 35중량% 함유되는 것이 바람직하다.
- <14> 상기 약물은 특별히 제한되지 않으며, 예를들어 진통제를 사용할 수 있다. 상기 진통제로서는 예를들어, 트라마돌, 모르핀, 하이드로몰폰, 옥시코돈, 다이아몰폰, 알펜타닐, 알리프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질몰폰, 벤지트라마이드, 부프레놀핀, 부트로파놀, 클로니타진, 코데인, 사이클라조신, 데스몰핀, 텍스트로모라마이드, 데조신, 다이히드로코데인, 다이하이드로몰핀, 디메녹사돌, 디메렘타놀, 디메틸티아부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신,

에토헤타진, 레놀파놀, 메타돈, 메페리딘, 헤로인 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 사용할 수 있다. 제제학적인 측면에서 볼 때 상기 약물은 1회 최대 투여량이 10 mg 이상, 물에 대한 용해도가 1 mg/mL 이상인 것이 바람직하다.

<15> 상기 소수성 방출지연 첨가제로서는 천연 혹은 합성 왁스류, 지방산, 지방산 알코올, 지방산 에스테르, 모노-, 디-, 트리-글리세라이드를 포함하는 지방산 글리세라이드류, 탄화수소, 수소화 지방, 수소화 피마자유 및 수소화 식물유로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분을 사용할 수 있다. 상기 지방산 알코올은 특별히 제한되지는 않지만, 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올, 라우릴 알코올을 포함하며, 상기 지방산 에스테르는 특별히 제한되지는 않지만, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 트리스테아린, 트리탈미틴, 세틸 에스테르 왁스, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트를 포함하며, 상기 왁스류는 특별히 제한되지는 않지만, 밀납, 카나우바왁스, 글리코 왁스, 케스터 왁스를 포함한다. 상기 소수성 방출지연 첨가제는 약물을 균일하게 둘러싸는 역할을 하기 때문에 소량을 사용한 것으로도 효과적으로 서방성을 얻을 수 있다. 상기 소수성 방출지연 첨가제는 용융점이 30 내지 150℃, 바람직하게는 50 내지 100℃인 것을 사용할 수 있다.

<16> 상기 소수성 습식과립화 물질로서는 지방산 알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 글리세라이드, 탄화수소, 왁스류, 수소화 지방, 수소화 피마자유, 수소화 식물유, 알킬셀룰로오스 및 아크릴계 고분자로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분을 사용할 수 있다. 상기 소수성 습식과립화 물질은 용융과립의 표면에 부착되어 용융과립의 왁스와 같은 표면성질을 차폐하며, 방출의 지연을 유도하는데 보조적인 역할을 한다.

- <17> 또한, 본 발명의 서방성 제제에는 희석제, 결합제, 활택제 등의 약제학적 첨가제가 더 포함될 수 있다. 상기 희석제는 특별히 제한되지 않지만, 예를들어 락토오스, 텍스트린, 전분, 미결정셀룰로오스, 인산수소칼슘, 무수인산수소칼슘, 탄산칼슘, 당류 등을 포함한다. 상기 결합제는 특별히 제한되지 않지만, 예를들어 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 전분, 슈크로즈, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시프로필알킬셀룰로오스 등을 포함한다. 상기 활택제는 특별히 제한되지 않지만, 스테아린산, 스테아린산 아연, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 활석 등을 포함한다.
- <18> 또한, 본 발명의 서방성 제제에는 제피제를 포함하는 코팅층이 더 포함될 수 있다. 상기 코팅층을 도입함으로써 약물방출 양상의 조절을 보다 용이하게 할 수 있다. 코팅층을 도입한 서방성 제제에 있어서 복용 후 빠른 유효혈중농도로 도달하기 위해 코팅층에 약물을 포함시킬 수 있다. 코팅층 내의 약물의 함량은 전체 약용량의 1 내지 50%, 바람직하게는 1 내지 20%이다.
- <19> 상기 제피제로서는 에틸셀룰로오스, 셀락, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시부틸셀룰로오스, 하이드록시펜틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필부틸셀룰로오스, 하이드록시프로필펜틸셀룰로오스 및 오파드라이 (Colorcon Co.) 중에서 선택된 하나 이상의 성분을 사용할 수 있다. 상기 암모니오 메타크릴레이트 공중합체로서는 예를들어, Eudragit RTM 또는 Eudragit RLTM가 사용될 수 있다. 제피제로 코팅함으로써 색상부여, 안정성 부여, 용출 조절 및 약제의 맛을 차폐하는 효과를 얻을 수 있다.
- <20> 상기 코팅층에는 가소제가 더 포함될 수 있으며, 그 밖에 색소, 향산화제, 활석, 이산화티탄, 향미제 등이 더 포함될 수 있다. 상기 가소제로서는 피마자유, 지방산, 치환된 트리글리세라이

드 및 글리세라이드, 분자량이 300 내지 50,000인 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 유도체로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분을 사용할 수 있다.

- 21> 본 발명은 (1) 약물을 소수성 방출지연 첨가제와 혼합한 후 용융과립법에 의해 1차 과립을 제조하는 단계 및 (2) 상기 얻어진 과립을 소수성 습식과립화 물질과 혼합한 후 습식과립법에 의해 2차 과립을 제조하는 단계를 포함하는 본 발명의 서방성 제제의 제조방법에 관한 것이다.
- 22> 이를 보다 구체적으로 설명하면 다음과 같다. 먼저, 소수성 방출지연 첨가제에 에너지(열)를 가해 용융시킨 후, 약물을 가해 균일하게 혼합시킨다. 혼합물을 소수성 방출지연 첨가제의 용융점 이하로 냉각시켜 고형의 과립을 형성시킨다. 형성된 과립을 균일한 크기로 분쇄하고 체질한 후, 소수성 첨가제를 가해 2차 습식과립 과정을 거쳐 서방성 제제를 제조한다. 상기 2차 습식과립과정 중에는 희석제, 결합제, 활택제 등의 약제학적 첨가제가 더 첨가될 수 있다. 상기 서방성 제제는 캡슐에 충전하거나, 정제로 압축하여 제조될 수 있다.
- 23> 또한, 상기 제조방법은 상기 2차 과립을 제피제를 포함하는 코팅액으로 코팅하는 단계를 더 포함하여 이루어질 수 있다. 코팅층을 제조하기 위한 코팅액의 용매로서는 물 또는 유기용매가 사용될 수 있으며, 상기 유기용매로서는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 클로로포름, 디클로로메탄 또는 그 혼합물을 사용하는 것이 바람직하다.
- 24> 이하, 실시예 또는 실험예를 들어 본 발명을 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 본 발명의 범위가 상기 구체예에 한정되는 것으로 해석되어서는 안된다.
- 25> 실시예 1 내지 3: 염산트라마돌을 포함하는 매트릭스 정제의 제조

<26> 글리세릴 베헤네이트와 염산트라마들의 혼합물을 글리세릴 베헤네이트가 용융 혹은 부드러워질 때까지 70℃로 가온하고 혼합하였다. 이후 상온으로 냉각하여 고체 덩어리를 형성시키고, 덩어리를 부셔서 20 메쉬를 통과시켰다. 메쉬를 통과한 입자에 하기 표 1에 나타난 다른 첨가제를 혼합하여 2차 습식과립과정을 거쳤다. 제조된 과립을 건조시키고, 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후, 적당한 형태로 압축하여 정제를 제조하였다. 얻어진 매트릭스 정제의 성분은 하기 표 1에 나타내었다.

<27> 비교예 1

<28> 글리세릴 베헤네이트와 염산트라마들을 혼합하여 용융과립화 과정만을 거쳐 과립을 제조하였다. 이후, 상기 실시예 1에서와 마찬가지로의 방법으로 정제를 제조하였다. 얻어진 매트릭스 정제의 성분은 하기 표 1에 나타내었다.

<29> 비교예 2

<30> 글리세릴 베헤네이트와 염산트라마들의 혼합물에 하기 표 1에 나타난 다른 첨가제를 혼합하여 습식과립화 과정을 거친 후, 상기 실시예 1에서와 마찬가지로의 방법으로 정제를 제조하였다. 얻어진 매트릭스 정제의 성분은 하기 표 1에 나타내었다.

<31>

【표 1】

성분 (mg)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
염산트라마돌	150	150	150	150	150
클리세릴 베헤네이트	85	95	120	120	30
유드라짓 RS PO	45	35	10	-	80
유드라짓 RL PO	-	-	-	-	20
수소화 피마자유	-	-	60	-	-
포비돈	17	17	3	-	17
탈크	-	-	3.5	14	-
스테아린산 마그네슘	3	3	3.5	6	3
수분*	적량	적량	적량	적량	적량
총량	300	300	350	290	300

<32> *: 제조과정 중 제거됨.

<33> 실험예 1: 표면부착성 효과실험

<34> 실시예 3과 비교예 1은 동일한 용량의 용융과립화 물질을 사용하여 동일과정에 의해 용융과립을 제조하였다. 실시예 3의 경우에는 2차 습식과립화 과정을 통해 1차 용융과립표면의 부착성을 차폐할 수 있어서 타정시 정제 편치나 다이로의 부착을 나타내지 않은 반면, 비교예 1에서 제조된 과립의 경우에는 과량의 활택제를 첨가했음에도 불구하고 심한 표면부착현상을 나타내어 정제의 제조과정이 불가능하였다.

<35> 실험예 2: 용출실험

<36> 상기 실시예 1 내지 3, 비교예 2에서 제조된 매트릭스 정제의 방출경향은 USP 용출시험 장치를 이용하여 관찰하였다. 인공장액 (제 2액, pH 6.8), paddle type II, 50 rpm/900 ml의 조건에서 시간에 따른 약물의 용출율을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 2에 나타내었다.

<37> 【표 2】

시간 (hr)	실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 2
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	40.34	38.47	29.01	72.12
2	58.16	54.57	40.53	96.63
3	70.32	65.43	48.76	105.96
4	78.91	74.09	55.75	-
6	89.90	84.14	65.77	-
8	95.63	88.02	73.27	-
12	97.98	90.58	83.01	-
24	99.88	92.99	88.69	-

<38> 상기 용출실험 결과로부터 용융과립화를 통해 상대적으로 소량의 소수성 방출지연 첨가제를 사용한 것만으로도 약물의 효과적인 방출지연이 유도됨을 확인할 수 있었다. 한편, 2차 습식과립화에 의해 용융과립물의 표면 부착현상이 차폐되어 정제의 제조가 용이하였으며, 소수성 방출 지연 첨가제의 함량으로 방출속도를 조절할 수 있었다.

<39> 실시예 4 내지 6: 염산트라마돌을 포함하는 매트릭스 정제의 제조

<40> 수소화 피마자유와 염산트라마돌의 혼합물을 수소화 피마자유가 용융 혹은 부드러워질 때까지 75℃로 가온하고 혼합하였다. 이후 상온으로 냉각하여 고체 덩어리를 형성시키고, 덩어리를 부셔서 20 메쉬를 통과시켰다. 메쉬를 통과한 입자에 하기 표 3에 나타난 다른 첨가제를 혼합하여 2차 습식과립과정을 거쳤다. 제조된 과립을 건조시키고, 스테아린산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후, 적당한 형태로 압축하여 정제를 제조하였다. 얻어진 매트릭스 정제의 성분은 하기 표 3에 나타내었다.

<41> 【표 3】

성분 (mg)	실시예 4	실시예 5	실시예 6
염산트라마돌	150	150	150
수소화 피마자유	70	80	100
유티라켓 RS PO	47	37	37
포비돈	30	30	10
스테아린산 마그네슘	3	3	3
수분*	적량	적량	적량
총량	300	300	300

<42> *: 제조과정 중 제거됨.

<43> 실험예 3: 용출실험

<44> 실시예 4 내지 6에서 제조된 코팅된 매트릭스 정제에 대하여 상기 실험예 2에서와 마찬가지로의 방법으로 시간에 따른 약물의 용출율을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 4에 나타내었다.

<45> 【표 4】

시간 (hr)	실시예 4	실시예 5	실시예 6
0	0.00	0.00	0.00
1	45.08	43.06	31.66
2	61.56	56.41	45.05
3	74.32	65.93	54.65
4	82.20	72.31	62.52
6	91.00	82.45	71.70
8	94.00	87.15	78.50
10	97.85	93.38	82.14
12	99.01	98.05	90.74

<46> 상기 용출실험 결과로부터 소수성 방출 지연 첨가제의 함량으로 방출속도를 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

<47> 실시예 7, 8: 염산트라마돌을 포함하는 매트릭스 정제의 코팅

<48> 상기 실시예 3에서 제조된 매트릭스 정제를 아크릴계 고분자의 혼합물로 코팅하였다. 하기 표 5에 나타난 조성의 코팅액으로 펜 코터에서 스프레이 코팅한 후, 40 내지 50℃의 건조온도에서 12 내지 24시간 건조시켰다.

<49> 【표 5】

		실시예 7	실시예 8
코팅액조성 (%)	유드라짓 RS 100	2.48	3.34
	유드라짓 RL 100	3.30	1.66
	폴리에틸렌 글리콜 4,000	0.50	0.50
	탈크	2.48	2.50
	물	0.99	1.00
	아세톤	41.65	42.00
	이소프로판올	48.60	49.00
코팅 %*		3	3

<50> * :코팅되지 않은 코어 매트릭스 정제에 대한 코팅의 비를 중량%로 나타낸 것이다.

<51> 실험예 4: 용출실험

<52> 실시예 7, 8에서 제조된 코팅된 매트릭스 정제에 대하여 상기 실험예 2에서와 마찬가지로의 방법으로 시간에 따른 약물의 용출율을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 6에 나타내었다.

<53>

【표 6】

시간 (hr)	실시에 7	실시에 8
0	0.00	0.00
1	22.22	14.62
2	35.28	26.90
3	42.68	35.21
4	50.07	42.00
6	60.66	52.08
8	68.54	59.80
10	75.21	65.93
12	79.75	71.01
24	95.90	88.32

<54> 상기 용출실험 결과로부터 물에 대한 투과성이 상이한, 코팅층을 구성하는 두 물질의 상대적 비율을 조절함으로써 최종적인 약물의 방출양상을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

<55> 실시예 9 내지 11: 염산트라마돌을 포함하는 매트릭스 정제의 코팅

<56> 상기 실시예 3에서 제조된 매트릭스 정제를 에틸셀룰로오스와 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 혼합물로 코팅하였다. 하기 표 7에서 나타난 조성의 코팅액으로 팬 코터에서 스프레이 코팅한 후, 40 내지 50℃의 건조오븐에서 12 내지 24시간 건조시켰다.

<57> 【표 7】

		실시에 9	실시에 10	실시에 11
코팅액조성 (%)	에틸셀룰로오스	3.6	4.2	5.4
	하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	2.4	1.8	0.6
	피마자유	0.6	0.6	0.6
	에탄올	46.7	46.7	46.7
	메틸렌클로라이드	46.7	46.7	46.7
	코팅 %*	8	8	8

<58> *: 코팅되지 않은 코어 매트릭스 정제에 대한 코팅의 비를 중량%로 나타낸 것이다.

<59> 실험예 5: 용출실험

<60> 상기 실시예 9 내지 11에서 제조된 코팅된 매트릭스 정제에 대하여 상기 실험예 2에서와 마찬가지로의 방법으로 시간에 따른 약물의 용출율을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 8에 나타내었다.

<61> 【표 8】

시간 (hr)	실시예 9	실시예 10	실시예 11
0	0.00	0.00	0.00
1	22.63	13.92	4.16
2	34.44	26.74	7.85
3	42.48	35.52	11.64
4	49.56	42.21	15.27
6	59.02	52.52	21.57
8	66.61	60.10	27.38
10	73.37	63.32	32.60
12	78.64	67.65	37.29
18	89.56	78.20	49.32
24	95.13	84.38	60.02

<62> 상기 용출실험 결과로부터 물에 대한 용해도가 상이한 코팅층을 구성하는 두 물질의 상대적 비율을 조절함으로써 최종적인 약물의 방출양상을 조절할 수 있음을 확인할 수 있었다.

<63> 실시예 12, 13: 염산트라마돌을 포함하는 매트릭스 정제의 제조

<64> 수소화 피마자유와 염산트라마돌의 혼합물을 수소화 피마자유가 부드러워질 때까지 75℃로 가온하고 혼합하였다. 이후 상온으로 냉각하여 고체 덩어리를 형성시키고, 덩어리를 부셔서 20 메쉬를 통과시켰다. 메쉬를 통과한 입자에 하기 표 7에 나타난 다른 첨가제를 혼합하여 2차 습식과립과정을 거쳤다. 제조된 과립을 건조시키고, 탈크 및 스테아린산 마그네슘을 첨가하여 혼합한 후, 적당한 형태로 압축하여 정제를 제조하였다. 얻어진 매트릭스 정제의 성분은 하기 표 9에 나타내었다.

<65> 【표 9】

성분 (mg)	실시예 12	실시예 13
염산트라마돌	150	150
수소화 피마자유	150	150
에틸셀룰로오스	62	62.2
포비돈	0.2	-
탈크	10.2	10.2
스테아린산 마그네슘	7.6	7.6
에탄올*	적량	적량
총량	380	380

<66> *: 제조과정 중 제거됨.

<67> 실험예 6: 용출실험

<68> 상기 실시예 12, 13에서 제조된 매트릭스 정제에 대하여 상기 실험예 2에서와 마찬가지로의 방법으로 시간에 따른 약물의 용출율을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 10에 나타내었다.

<69>

【표 10】

시간 (hr)	실시예 12	실시예 13
0	0.00	0.00
1	28.26	28.99
2	39.49	40.90
3	47.83	49.43
4	54.57	56.33
6	65.59	67.29
8	74.26	75.40
10	80.71	81.68
12	85.92	86.39
24	97.46	94.59

<70> 실시예 14, 15: 염산트라마돌을 포함하는 매트릭스 정제의 코팅

<71> 상기 실시예 12, 13에서 제조된 매트릭스 정제를 에틸셀룰로오스와 하이드록시프로필메틸셀룰로오스의 혼합물로 코팅하였다. 하기 표 11에 나타난 조성의 코팅액으로 팬 코터에서 스프레이 코팅한 후, 40 내지 50℃의 건조오븐에서 12 내지 24시간 건조시켰다.

<72> 【표 11】

		실시예 14	실시예 15
코팅액 조성 (%)	에틸셀룰로오스	4.0	4.0
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스	1.7	1.7
	피마자유	0.5	0.5
	에탄올	35.4	35.4
	메틸렌클로라이드	58.4	58.4
	코팅 %*	6	6

<73> * 코팅되지 않은 코어 매트릭스 정제에 대한 코팅의 비를 중량%로 나타낸 것이다.

<74> 실험예 7: 용출실험

<75> 상기 실시예 14, 15에서 제조된 매트릭스 정제에 대하여 상기 실험예 2에서와 마찬가지로의 방법으로 시간에 따른 약물의 용출율을 측정하였으며, 그 결과는 하기 표 12에 나타내었다.

<76> 【표 12】

시간 (hr)	실시예 14	실시예 15
0	0.00	0.00
1	13.95	10.78
2	27.19	24.45
3	36.19	35.14
4	43.27	42.97
6	54.54	54.99
8	63.27	63.79
10	70.10	70.84
12	75.66	76.16
24	91.62	94.68

<77> 상기 용출실험 결과로부터 24시간 지속적으로 약물을 방출하는 서방성 제제를 얻을 수 있음을 확인할 수 있었다.

【발명의 효과】

<78> 본 발명에 따라 제조된 서방성 제제는 약물을 12시간 이상 지속적으로 방출하여 장시간 약물의 유효혈중농도를 유지시킬 수 있을 뿐 아니라, 공정상의 편이성으로 인하여 용이하게 생산할 수 있다.

【특허청구범위】**【청구항 1】**

약물을 소수성 방출지연 첨가제를 사용하여 용융과립법에 의해 1차 과립화 시키고, 얻어진 과립을 소수성 습식과립화 물질로 습식과립법에 의해 2차 과립화 하여 얻은 이중 과립을 이용하여 제조됨을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 약물이 0.5 내지 80중량%, 소수성 방출지연 첨가제가 10 내지 65중량%, 소수성 습식과립화 물질이 1 내지 35중량% 함유된 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약물이 트라마돌, 모르핀, 하이드로몰폰, 옥시코돈, 다이아몰폰, 알펜타닐, 알리프로딘, 알파프로딘, 아닐레리딘, 벤질몰폰, 벤지트라마이드, 부프레놀핀, 부트로파놀, 클로니타진, 코데인, 사이클라조신, 데스몰핀, 텍스트로모라마이드, 데조신, 다이히드로코데인, 다이하이드로몰핀, 디메녹사돌, 디메헵타놀, 디메틸티아부텐, 디옥사페틸 부티레이트, 디피파논, 엡타조신, 에토헬타진, 레놀파놀, 메타돈, 메페리딘, 헤로인 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 4】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 소수성 방출지연 첨가제가 천연 혹은 합성 왁스류, 지방산, 지방산 알코올, 지방산 에스테르, 모노-, 디-, 트리-글리세라이드를 포함하는 지방산 글리세라이드류, 탄화수소, 수소화 지방, 수소화 피마자유 및 수소화 식물유로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 5】

제4항에 있어서, 상기 지방산 알코올이 세토스테아릴 알코올, 스테아릴 알코올, 미리스틸 알코올 및 라우릴 알코올로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분이며, 상기 지방산 에스테르가 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세롤 모노올리에이트, 아세틸화 모노글리세라이드, 트리스테아린, 트리탈미틴, 세틸 에스테르 왁스, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 글리세릴 베헤네이트로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분이며, 상기 왁스류가 밀납, 카나우바왁스, 글리코 왁스 및 케스터 왁스로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상인 성분인 서방성 제제.

【청구항 6】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 소수성 습식과립화 물질이 지방알코올, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 글리세라이드, 탄화수소, 왁스류, 수소화 지방, 수소화 피마자유, 수소화 식물유, 알킬셀룰로오스 및 아크릴계 고분자로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 7】

제1항 또는 제2항에 있어서, 희석제, 결합제, 활택제 등의 약제학적 첨가제가 더 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 8】

제1항 또는 제2항에 있어서, 제피제를 포함하는 코팅층이 더 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 9】

제8항에 있어서, 상기 제피제가 에틸셀룰로오스, 셀락, 암모니오 메타크릴레이트 공중합체, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시부틸셀룰로오스, 하이드록시펜틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필부틸셀룰로오스, 하이드록시프로필펜틸셀룰로오스 및 오파드라이로 이루어진 군 중에서 선택된 하나 이상의 성분인 것을 특징으로 하는 서방성 제제.

【청구항 10】

(1) 약물을 소수성 방출지연 첨가제와 혼합한 후 용융과립법에 의해 1차 과립을 제조하는 단계 및 (2) 상기 얻어진 과립을 소수성 습식과립화 물질과 혼합한 후 습식과립법에 의해 2차 과립을 제조하는 단계를 포함하는, 제1항의 서방성 제제의 제조방법.

【청구항 11】

제10항에 있어서, 상기 2차 과립을 제피제를 포함하는 코팅액으로 코팅하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

【도면】

【도 1】

